

氏 名	田丸 亜貴
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 6077 号
授 与 報 告 番 号	乙第 2758 号
学位授与年月日	平成 26 年 9 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学 位 論 文 名	Dominant Incidence of Multidrug and Extensively Drug-resistant Specific Mycobacterium tuberculosis Clones in Osaka Prefecture, Japan. (大阪府における特定遺伝子型の多剤耐性結核菌の優位な発生)
論 文 審 査 委 員	主 査 金子 幸弘 教授 副 査 平田 一人 教授 副 査 吉川 貴仁 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的と対象】

多剤耐性結核菌の感染経路を調べるため、2000 年から 2009 年に大阪府と周辺自治体で分離された 89 株の多剤耐性結核菌と 1011 株の多剤耐性ではない結核菌について調査した。

【方法】

結核菌の薬剤感受性試験については抗結核剤 8 薬剤を対象に微量液体希釈法による最少発育阻止濃度の測定にて実施した。遺伝子型別については、26 か所を対象とした Variable number of tandem repeats (VNTR) 法にて実施した。薬剤耐性関与遺伝子については、リファンピシン、イソニアジド、ストレプトマイシン、ニューキノロン各耐性に関与する遺伝子変異をダイレクトシーケンスにて実施した。

【結果】

多剤耐性結核菌のうち 48.5%が超多剤耐性結核菌であった。遺伝子型別を実施したところ、多剤耐性結核のうち 24 株 (27.0%) が 6 群の同一遺伝子型群を形成し、そのうち 4 群 (OM-V02 群、OM-V03 群、OM-V04 群、OM-V06 群) の遺伝子型は感受性結核菌にはみられない遺伝子型であった。これら 4 群の同一遺伝子型群を形成する結核菌のうち、OM-V02 群のすべての株、OM-V03 群のすべて、OM-V04 群のうち 2 株が、薬剤感受性パターン、薬剤耐性関与遺伝子変異の位置から、それぞれクローンであることが強く示された。多剤耐性結核菌のクローン 3 群のうち、OM-V02 群は 11 株からなる大きな同一遺伝子型群であり、結核既往歴のない患者からも分離されていた。

【結論】

大阪府において、いくつかの多剤耐性結核菌が感染により伝搬していることが示唆された。またそのうち OM-V02 群は大きな群を形成しており、感染性の高い多剤耐性結核菌であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

結核は、ヒト型結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* による感染症で、AIDS、マラリアと並ぶ三大感染症の一つである。結核の主たる病型である肺結核は、唯一、空気感染によって人から人に伝搬する細菌感染症で、感染症法の二類感染症に指定されている。我が国は、他の先進諸国に比べ罹患率が高く (10 万対 16.7)、未だ結核中蔓延国であり、大阪府は我が国において最も結核罹患率の高い都道府県である (10 万対 27.1)。DOTS の普及により、活動性結核の多くは治癒可能な疾患となってきたが、近年、2 種類以上の主要な抗結核薬 (リファンピシンとイソニアジド) の双方に対して耐性を持つ多剤耐性結核菌や、さらに注射可能な二次結核薬またはフルオロキノロンにも耐性を持つ超多剤耐性結核菌が治療上の問題となってきた。高い罹患率にもかかわらず、これまでに、大阪府内での多剤耐性結核の動向や地域内伝搬は明らかにされていなかった。申請者は、多剤耐性結核の感染経路を明らかにする目的で、2000 年から 2009 年に大阪府と周辺自治体で分離された 89 株の多剤耐性結核菌と 1011 株の多剤耐性ではない結核菌について、薬剤耐性、遺伝子型別、薬剤耐性関連遺伝子の

検討を行った。その結果、1) 多剤耐性結核菌のうち 48.5%が超多剤耐性結核菌であり、大阪では、世界的に見て高いと言われる日本全体での割合 (31.5%) よりもさらに高い割合で多剤耐性結核菌のうち超多剤耐性結核菌が存在すること、2) 遺伝子型別、薬剤感受性パターンおよび薬剤耐性関連遺伝子の変異の相同性から、治療によって耐性化した株だけではなく、少数の耐性菌のクローンが地域内で伝搬している可能性があること、3) 地域内で伝搬が示唆された多剤耐性結核菌クローンのうち、一群は耐性結核菌の 12.4%を占める大きな群を形成しており、同クローンの遺伝子型は多剤耐性でない結核菌では認められず、強い伝搬力を有する可能性があること、が示された。

大阪府における超多剤耐性を含む多剤耐性結核菌の比率や系統的な特徴を明らかにした点で、本研究は極めて意義がある。また、既報は全国の国立療養機構から集めた菌株でのデータであり、地域でポピュレーションベースの結核菌遺伝子型調査によりの多剤耐性結核菌の伝搬を示唆したのは本論文が初めてであり、本論文において中心的な役割を果たしている。したがって、本研究者は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。